

บทที่ 2

บททวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

ภาวะเจ็บหน้าอกเป็นภาวะที่พบได้บ่อยมากในผู้ป่วยโรคหัวใจ เป็นอาการนำที่สำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยมาพบแพทย์ เนื่องจากสาเหตุที่ทำให้มีอาการเจ็บหน้าอกมีหลายอย่าง ที่สำคัญ คือ ภาวะเจ็บเค้นหน้าอกจากภาวะหัวใจขาดเลือด ซึ่งเป็นสาเหตุหนึ่งที่สำคัญมากเพราะอาจทำให้เสียชีวิตได้ในเวลาอันรวดเร็ว ดังนั้นการวินิจฉัยได้รวดเร็วและถูกต้อง ตลอดจนการรักษาอย่างมีประสิทธิภาพสามารถทำให้ลดอัตราการตาย และยังทำให้ผู้ป่วยหายจากอาการได้

ภาวะ Unstable angina เป็นกลุ่มอาการหนึ่งของโรคหัวใจขาดเลือด ซึ่งถือว่าเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงที่จะมีการดำเนินของโรคไปเป็นกล้ามเนื้อหัวใจตาย ซึ่งอาจทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตหรือเกิดภาวะหัวใจทำงานผิดปกติได้ แต่ถ้าได้รับการวินิจฉัยและรักษาอย่างถูกต้องทันที ก็สามารถป้องกันภาวะแทรกซ้อนดังกล่าวได้

นิยาม¹

ภาวะ Unstable angina คือภาวะเจ็บเค้นหน้าอกที่เกิดจากภาวะหัวใจขาดเลือด โดยมีลักษณะข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้

1. เจ็บเค้นหน้าอกเพิ่มขึ้น (รุนแรงมากขึ้น นานขึ้นหรือบ่อยขึ้น) ในผู้ป่วยที่เคยมีอาการมาก่อน
2. เจ็บเค้นหน้าอกครั้งแรกภายใน 1 เดือน
3. เจ็บเค้นหน้าอกขณะพัก หรือออกแรงเล็กน้อย

โดยไม่มีหลักฐานการเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเกิดขึ้น

การจำแนกความรุนแรงของ Unstable angina

แบ่งเป็น 2 กลุ่มคือ

1. Primary Unstable angina คือ การเกิด Unstable angina ขึ้นมาเองโดยไม่มีสาเหตุในข้อ 2
2. Secondary Unstable angina คือ การเกิดจากสาเหตุใดๆก็ตามที่เพิ่มความต้องการการใช้ ออกซิเจนของกล้ามเนื้อหัวใจ หรือมีภาวะที่ทำให้ ออกซิเจนไปเลี้ยงหัวใจลดลงโดยไม่ใช้สาเหตุจากไขมันอุดตัน และสามารถทำให้เกิดอาการจากกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด ซึ่งโดยปกติจะเกิดในผู้ที่มีหลอดเลือดหัวใจตีบอยู่เดิม แต่ก็สามารถเกิดกับผู้ที่มีหลอดเลือดหัวใจปกติก็ได้

สาเหตุที่ทำให้เกิด Secondary Unstable angina

I สาเหตุภายนอกหลอดเลือดหัวใจ

1. เพิ่มความต้องการออกซิเจน

1.1 เพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจ

- โลหิตจาง
- ไข้
- หัวใจเต้นเร็วผิดปกติ
- ัษรอยด์เป็นพิษ

1.2 เพิ่มความแรงในการบีบตัว

- ภาวะที่มี Adrenaline มาก
- ยากระตุ้นความแรงในการบีบตัวของหัวใจ

1.3 เพิ่ม Afterload

- Aortic stenosis
- Obstructive hypertrophic cardiomyopathy
- ความดันโลหิตสูงมาก

1.4 เพิ่ม Preload

- ภาวะหัวใจล้มเหลว
- High output state

2. ออกซิเจนหล่อเลี้ยงหัวใจลดลง

- ภาวะขาดออกซิเจน

- Polycythemia
- High blood viscosity

II สาเหตุภายในหลอดเลือดหัวใจ

- Cocaine or amphetamine intoxication
- Thrombotic coronary artery disease เช่น sickle cell anemia, polycythemia vera, thrombocytosis
- Coronary emboli เช่น Aortic และ Mitral valve disease, Myxoma
- Coronary vasculitis เช่น Takayasu's disease, cardiac allografts rejection
- Trauma เช่น Coronary dissection , radiation

การจำแนกความรุนแรงของ Unstable angina มีการจำแนกหลายวิธี ส่วนใหญ่จำแนกตามอาการและการรักษาที่ได้รับมาก่อนหน้าที่จะเกิดอาการ เช่นตาม Braunwald Classification 1989² จะจำแนกความรุนแรง

1. ตามอาการจากน้อยไปมากคือ

- I เจ็บเค้นหน้าอกครั้งแรกโดยไม่ได้เป็นขณะพัก
- II เจ็บเค้นหน้าอกขณะพักภายหลัง 48 ชั่วโมง
- III เจ็บเค้นหน้าอกขณะพักภายใน 48 ชั่วโมง

2. ตามสาเหตุ จากรุนแรงน้อยไปมากคือ

- A. มีสาเหตุกระตุ้นให้มีอาการ เช่น เลือดจาง, มีการติดเชื้อ, มีไข้, ความดันต่ำ, หัวใจเต้นเร็วผิดปกติ, ภาวะธัยรอยด์เป็นพิษ เป็นต้น
- B. ไม่มีสาเหตุ
- C. มีอาการหลังกล้ามเนื้อหัวใจตายภายใน 2 สัปดาห์

3. ตามการรักษา คือ

- 1. ยังไม่ได้รับการรักษา หรือได้รับการรักษาเล็กน้อย
- 2. ได้รับการรักษาครบตามการรักษา chronic stable angina
- 3. ได้รับการรักษาครบตามการรักษา chronic stable angina ร่วมกับยา nitroglycerine ทางหลอดเลือดดำ

ซึ่งการจำแนกผู้ป่วยโดยวิธีนี้จะสามารถแบ่งผู้ป่วยได้เป็น 54 กลุ่ม เริ่มจาก IA1-IIIC3 ซึ่งมีข้อจำกัดในทางปฏิบัติ เนื่องจากจะเกิดความยากลำบากในการจดจำ และในกลุ่มที่มีความรุนแรงใกล้เคียงกันก็ไม่ได้มีความแตกต่างกันชัดเจน

ต่อมา Rizik พบว่าคลื่นไฟฟ้าหัวใจก็มีส่วนกำหนดความรุนแรงด้วย จึงมีการจำแนกอีกวิธีหนึ่ง โดยใช้อาการและคลื่นไฟฟ้าหัวใจดังนี้³

- IA มีอาการเจ็บแน่นหน้าอกเพิ่มขึ้น ร่วมกับคลื่นไฟฟ้าหัวใจไม่เปลี่ยนแปลง
- IB มีอาการเจ็บแน่นหน้าอกเพิ่มขึ้นร่วมกับคลื่นไฟฟ้าหัวใจเปลี่ยนแปลงแสดงการขาดเลือด
- II เจ็บแน่นหน้าอกครั้งแรกขณะออกแรง
- III เจ็บแน่นหน้าอกครั้งแรกขณะพัก
- IV เจ็บแน่นหน้าอกรุนแรงและนานร่วมกับคลื่นไฟฟ้าหัวใจเปลี่ยนแปลงแสดงการขาดเลือด

โดยลำดับความรุนแรงจาก IA-IV ซึ่งเป็นวิธีการจำแนกที่เหมาะสมในการใช้โดยทั่วไป

Gazes และคณะ⁴ แบ่งตามอาการแสดงเป็น 3 กลุ่ม คือ

1. เจ็บแน่นหน้าอกครั้งแรก หรือเจ็บแน่นเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่ไม่เคยมีอาการมาก่อน
2. เจ็บแน่นหน้าอกเพิ่มขึ้นในผู้ป่วย Stable angina
3. เจ็บแน่นหน้าอกมากกว่า 15 นาที โดยไม่มีสาเหตุ

Rizik และคณะ³ ได้ทำการศึกษาถึงการพยากรณ์โรคในผู้ป่วย 1,387 คนในปี 1995 โดยแบ่งการพยากรณ์เป็น 4 กลุ่มคือ

1a. เจ็บแน่นหน้าอกรุนแรงเพิ่มขึ้นในผู้ป่วย Chronic stable angina โดยคลื่นไฟฟ้าหัวใจไม่เปลี่ยนแปลง

1b. เจ็บแน่นหน้าอกรุนแรงเพิ่มขึ้นในผู้ป่วย Chronic stable angina โดยมีคลื่นไฟฟ้าหัวใจเปลี่ยนแปลง

2. เจ็บแน่นหน้าอกครั้งแรกขณะออกแรง
3. เจ็บแน่นหน้าอกครั้งแรกขณะพักในผู้ป่วยที่ไม่เคยมีอาการมาก่อน หรือเป็นกลุ่ม stable angina
4. เจ็บแน่นหน้าอกมากกว่า 20 นาที โดยมีลักษณะของ Subendocardial ischemia

สังเกตได้ว่าการจำแนกหลายรูปแบบโดยการใช้อาการแสดงอย่างเดียวหรือใช้คลื่นไฟฟ้าหัวใจร่วมด้วย การจำแนกบางรูปแบบเช่นของ Maseri⁵ ได้ใช้ ejection fraction จากการตรวจด้วย echocardiography มาช่วยในการพยากรณ์โรค ถ้า ejection fraction น้อยกว่า 40% ก็จะมีการพยากรณ์โรคที่เลวกว่าผู้ป่วยที่มี ejection fraction มากกว่า 40% นอกจากนี้ยังมีการศึกษาโดยใช้การฉีดสีหลอดเลือดหัวใจมาช่วยแบ่งความรุนแรงร่วมด้วย เช่น ลักษณะของก้อนไขมันและการอุดตันจำนวนของหลอดเลือดที่มีการตีบ , Coronary blood flow reserve และการตอบสนองของหลอดเลือดต่อยาบางชนิด เช่น nitroglycerine, acetylcholine หรือ ergonovine เป็นต้น

การที่มีการจำแนกได้หลายรูปแบบนั้น ยังไม่มีรูปแบบใดที่สมบูรณ์และดีที่สุด จากการศึกษานี้ในหลายๆรูปแบบ สรุปได้ว่า ความรุนแรงของภาวะ Unstable angina ขึ้นอยู่กับ

1. ไม่มีสาเหตุนำ
2. อาการเจ็บแน่นหน้าอก ถ้ามีอาการมากกว่า 20 นาทีและมาพบแพทย์ภายใน 48 ชั่วโมง แสดงว่ามีความรุนแรงมาก
3. มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจเปลี่ยนแปลงซึ่งแสดงถึงลักษณะของการขาดเลือด
4. พยาธิสภาพของหัวใจเดิม ถ้าหัวใจทำงานได้ไม่ดี เช่น มีสภาวะหัวใจล้มเหลว หรือมี ejection fraction น้อยกว่า 40% จะมีการพยากรณ์โรคที่แย่กว่า

พยาธิสภาพ

ผู้ป่วย Unstable angina โดยส่วนใหญ่มีหลอดเลือดหัวใจอุดตันจากไขมัน (Atherosclerotic Plaque) เมื่อมีความต้องการเลือดไปเลี้ยงมากขึ้น หรือมีเลือดไปเลี้ยงน้อยลงก็ทำให้มีอาการเจ็บแน่นหน้าอกขึ้น ในผู้ป่วยที่มีอาการเจ็บแน่นหน้าอกขณะพักสาเหตุส่วนใหญ่มาจากเลือดไปเลี้ยงหัวใจลดลงจากการที่มีการแตกของก้อนไขมันที่อุดตันอยู่ ต่อมาจะมีเกร็ดเลือดมาเกาะในตำแหน่งที่มีการแตก หลังจากนั้นก็จะกระตุ้นให้มีการหดตัวของหลอดเลือดบริเวณนั้น ร่วมกับกระตุ้นให้มีการสร้างก้อนเลือดขึ้นมาอุดตัน ซึ่งมีการศึกษาที่แสดงการเกิดขึ้นตอนเหล่านี้ทั้งจาก Autopsy⁶⁻⁹, Angiography¹⁰ และ Angioscopy¹¹⁻¹³

พยาธิสภาพของ Unstable angina

เหมือนกับภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน คือมีการอุดตันของเส้นเลือดหัวใจอย่างเฉียบพลัน โดยสาเหตุของการอุดตันส่วนใหญ่เกิดจากการแตกของก้อนไขมันและมีก้อนเลือด (thrombus) อุดตันในเส้นเลือดหัวใจ จากการศึกษาเส้นเลือดของหัวใจก่อนการเกิดภาวะ Unstable angina พบว่าเส้นเลือดส่วนใหญ่ที่เกิดการอุดตันจะมีเส้นเลือดตีบอยู่เดิมประมาณ 45 – 60% โดยก้อนไขมันในเส้นเลือดที่มีโอกาสเกิดการแตกจนทำให้เกิดการอุดตัน จะพบได้บ่อยขึ้นอยู่กับความรุนแรงของการตีบ มุมองศาของก้อนไขมันกับทิศทางการไหลของเลือด และก้อนไขมันอยู่ใกล้กับแขนงของเส้นเลือด

จากการศึกษาเส้นเลือดของหัวใจหลังจากเกิดการอุดตัน พบว่ามีอุบัติการณ์ของการตีบซ้ำสูงไม่เฉพาะที่ตำแหน่งเดิม แต่เส้นเลือดอื่นๆ ก็สามารถเกิดการอุดตันได้ แต่ส่วนมากจะเกิดที่เดิม¹⁴⁻¹⁵

กลไกการเกิดก้อนเลือดอุดตันในหลอดเลือดหัวใจนั้นซับซ้อน เกิดจากการทำปฏิกริยาร่วมกันของ ก้อนไขมัน ผนังหลอดเลือด เกร็ดเลือด กลไกการแข็งตัวของเลือด กลไกการละลายลิ่มเลือด และ Inflammatory mediators โดยเริ่มจากมีก้อนไขมันแตกก่อน และปฏิกริยาอื่นๆจะตามมาจนเกิดการอุดตันของหลอดเลือด

Platelet Aggregation

เมื่อมีการแตกของก้อนไขมันและผนังหลอดเลือดจะกระตุ้นให้เกิดเกล็ดเลือดสร้างสาร thromboxane A₂ ซึ่งเป็นสารที่จะกระตุ้นให้มีการเกาะทับถมของเกล็ดเลือด และทำให้หลอดเลือดหดตัว (vasoconstriction) จากการศึกษาและทดลองพบว่าสาเหตุของภาวะนี้เกิดจากการอุดตันของ thrombus มากกว่าการหดตัวของหลอดเลือด¹⁶

Thrombosis

การศึกษาในผู้ป่วย Unstable angina พบว่ามีหลักฐานของการสลายตัวของ thrombus ในกระแสเลือด แสดงว่ามีการเกิด thrombus เกิดขึ้นและสลายตัว ซึ่งไม่พบอุบัติการณ์เช่นนี้ในภาวะ chronic stable angina¹⁷ และจากการศึกษาโดยการฉีดสี หลอดเลือดหัวใจพบหลักฐานของการเกิด thrombus ในหลอดเลือด¹⁸⁻¹⁹ และเมื่อได้รับ thrombolytic therapy พบว่าการอุดตันจาก thrombus ดีขึ้น¹⁸⁻²⁰ ซึ่งสามารถพิสูจน์ได้ทางพยาธิวิทยา ในการตรวจศพผู้ป่วยที่เสียชีวิตจากภาวะ Unstable angina พบว่ามี thrombus เกิดขึ้นจริงในหลอดเลือด²¹

Coronary Constriction

เมื่อมีลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือด ทำให้เกิดกระบวนการอักเสบตามมา และมีการหลั่งสารเคมีหลายชนิด เช่น serotonin, thromboxane A₂ และ endothelin เป็นผลให้มีการหดตัวของหลอดเลือดเลี้ยงหัวใจ จากการศึกษาโดยการฉีดสีของหลอดเลือดหัวใจในผู้ป่วย Unstable angina พบว่ามีการหดตัวของหลอดเลือดหัวใจเพิ่มขึ้น (Vasomotor hyperactivity) ในบริเวณที่มีลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือด²²

Natural history and prognosis

ภาวะ Unstable angina นั้นเป็นภาวะที่สำคัญหลังจากการวินิจฉัยภาวะนี้แล้วผู้ป่วยจะเพิ่มโอกาสเสี่ยงที่จะเป็นกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน (Acute myocardial infarction) มีอัตราการตายเพิ่มขึ้นและมีโอกาสเกิดภาวะหัวใจขาดเลือดเพิ่มขึ้น โดยโอกาสการเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันมีประมาณ 10 – 22 % ใน 3 เดือนและหลังจากเกิด Unstable angina และมีอัตราการตายระหว่าง 4 – 10 % ภายใน 3 เดือนด้วย

การวินิจฉัย

การวินิจฉัยขึ้นอยู่กับ

1. อาการ
2. ประเมินโอกาสของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจอุดตันรวมถึงประวัติในอดีต
3. ปัจจัยเสี่ยง
4. ผลการรักษา

อาการที่สำคัญคือ เจ็บแน่นหน้าอก ซึ่งมีอาการแน่นหน้าอกคล้ายมีของแข็งวางทับบนหน้าอก อาจมีอาการเจ็บร้าวไปที่คางหรือแขนซ้าย บางครั้งอาจมีอาการเหนื่อยง่าย อ่อนเพลีย เหงื่อออกท่วมตัว อาจจะเป็นครั้งแรกหรือมีอาการรุนแรงมากขึ้นในผู้ป่วย Stable angina

การวินิจฉัยภาวะนี้บางครั้งยากและมีโอกาสวินิจฉัยผิดจึงต้องมีการใช้ข้อมูลเพิ่มเติมคือ

- **คลื่นไฟฟ้าหัวใจ(12 – lead electrocardiogram)** ความผิดปกติที่พบได้บ่อยที่สุดคือ ST-segment depression ซึ่งพบได้ประมาณ 30%ของผู้ป่วย Unstable angina และ Non- Q-Wave MI. T-Wave Inversion พบได้ 20% และ Transient ST-segment elevation พบได้ประมาณ 5% การทำ Continuous ECG monitoring เพิ่มโอกาสตรวจพบความผิดปกติได้มากขึ้น
- **Cardiac Enzymes** การเพิ่มสูงขึ้นของ CK-MB เป็น gold standard ในการวินิจฉัยการมีกล้ามเนื้อหัวใจตาย โดยทั่วไปสามารถตรวจพบระหว่าง 6 – 12 ชั่วโมง ในปัจจุบันมีผู้นำ Troponin I และ Troponin T ซึ่งมีความจำเพาะต่อกล้ามเนื้อหัวใจตาย มาใช้ในการวัดว่ามีการขาดเลือดรุนแรงหรือไม่
- **Coronary Angiography** ควรทำในผู้ป่วย Unstable angina ที่มีความเสี่ยงสูง ช่วยบอกตำแหน่งที่มีลิ้มเลือดอุดตันและความรุนแรงของการตีบตัน ใช้เป็นข้อมูลในการเลือกวิธีการรักษาและสนับสนุนการวินิจฉัย
- **Risk Stratification** การพยากรณ์โรคของภาวะ Unstable angina สัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคหลอดเลือดหัวใจ โดยพิจารณาจากจำนวนหลอดเลือดที่อุดตัน การที่มีโรคของเส้นเลือด left main coronary artery ร่วมด้วย และสัมพันธ์กับการทำงานของหัวใจห้องซ้าย²³⁻²⁷

การวินิจฉัยในภาวะฉุกเฉิน ในผู้ป่วยที่มีอาการเจ็บแน่นหน้าอก อาศัยข้อมูลจาก 3 ส่วน ประกอบกันคือ จากประวัติ, การมีปัจจัยเสี่ยง และจากคลื่นไฟฟ้าหัวใจ

1. **ประวัติ** มีความแตกต่างกันอย่างมากและไม่มีลักษณะเฉพาะ
2. **ปัจจัยเสี่ยง** มีความสำคัญ เนื่องจากในผู้ป่วยที่มีอาการเจ็บแน่นหน้าอกร่วมกับมีปัจจัยเสี่ยง มีโอกาสเป็นโรคนี้มาก
3. **คลื่นไฟฟ้าหัวใจ** มีความสำคัญอย่างมากในการวินิจฉัย โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่มีการแสดงการขาดเลือดเปลี่ยนแปลงไปจากคลื่นไฟฟ้าหัวใจเดิม
ดังนั้นการวินิจฉัยต้องอาศัยข้อมูลทั้งสามส่วนร่วมกัน ยังมีครบทั้งสามข้อการวินิจฉัยก็จะมี ความถูกต้องมากยิ่งขึ้น

การรักษา

โดยส่วนใหญ่ผู้ป่วย Unstable angina ควรได้รับการรักษาในโรงพยาบาลในหอผู้ป่วยหนัก อายุรกรรมโรคหัวใจ (CCU) เพื่อการรักษาและติดตามอาการอย่างใกล้ชิด การรักษาที่สำคัญคือการให้พักอย่างเต็มที่ การให้ยา ตลอดจนการใช้เครื่องมือที่จำเป็น เป้าหมายในการรักษาภาวะนี้มี 4 เป้าหมายคือ

1. Antithrombotic therapy สำหรับควบคุมพยาธิสภาพของการดำเนินโรคที่เกี่ยวข้องกับการเกิดและการสลายของลิ่มเลือดอุดตัน
2. Antianginal drugs เพื่อควบคุมอาการและป้องกันการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตาย
3. Revascularization เพื่อแก้ไขภาวะหลอดเลือดตีบชนิดรุนแรง
4. Life Style Modification ปรับเปลี่ยนวิถีชีวิต เพื่อลดปัจจัยเสี่ยงตลอดจนการใช้ยาเพื่อชะลอการอุดตันของหลอดเลือด

ยาที่ใช้ในการรักษาในระยะแรกมีหลายขนาน ได้แก่

Antiplatelets

- Aspirin

จากการรวบรวมและวิเคราะห์การศึกษาการใช้ aspirin ในอดีตที่ผ่านมา โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยมากกว่า 100,000 ราย จาก 145 แห่ง พบว่า aspirin สามารถลด cardiac events ได้อย่างชัดเจน²⁸ และสามารถลดอัตราการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตาย, stroke และ vascular death ได้มากกว่า 25% ในการศึกษาผู้ป่วย Unstable angina 4000 ราย พบว่า aspirin สามารถลดอัตราเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนได้ 35% ฉะนั้น aspirin จึงเป็นยามาตรฐานที่จำเป็นสำหรับภาวะ Unstable angina

จากการศึกษาผู้ป่วยชาย 1,266 คน ที่รักษาในโรงพยาบาลด้วยเรื่อง Unstable angina ของ the Veterans Administration Cooperative study ที่ให้ aspirin ภายใน 48 ชั่วโมง เปรียบเทียบกับยาหลอก พบว่า aspirin สามารถลดอุบัติการณ์การเกิด fatal และ nonfatal MI ที่ 12 สัปดาห์จาก 10.1% เหลือ 5%²⁹ และอัตราการตายลดลง 45% หลังจากติดตามการรักษาครบ 2 ปี

การออกฤทธิ์ของ aspirin มีหลายกลไก กลไกที่สำคัญที่เกิดผลดีต่อภาวะ Unstable angina เชื่อว่าสัมพันธ์กับการยับยั้ง cyclooxygenase pathway ของกรดไขมันอย่างถาวร รวมทั้งยับยั้งการสร้าง thromboxane A₂ และ thromboxane A₂-induced platelet aggregation ด้วย โดยใช้เพียงขนาดยาต่ำๆ

- Ticlopidine³⁰⁻³¹

จากการศึกษาในผู้ป่วย Unstable angina 652 ราย โดยการใช้ Ticlopidine 250 mg วันละ 2 ครั้ง เป็นระยะเวลา 6 เดือน พบว่า Ticlopidine สามารถลดอัตราการตายจากโรคหัวใจได้ 47% และลดอัตราการเกิด fatal และ nonfatal MI ได้ 46%³¹ จึงใช้ยานี้แทน Aspirin ได้ในกรณีที่ไม่สามารถใช้ Aspirin ได้ โดย Ticlopidine ไม่ได้ยับยั้งการทำงานของ Cyclooxygenase แต่ไปรบกวนการทำงานของ platelet activating mechanism

New Antiplatelet Agents

จากประโยชน์และข้อจำกัดในการใช้ aspirin จึงมีการพัฒนายาในกลุ่ม antiplatelet ตัวใหม่ ขึ้นมาใช้ทดแทน เช่น Clopidogrel ซึ่งจากการศึกษาพบว่าสามารถใช้ได้ผล แต่ได้ผลดีกับกลุ่ม peripheral vascular diseases มากกว่า

Nitrates

ประโยชน์ของยาในกลุ่มนี้เพื่อควบคุมอาการเจ็บหน้าอกเป็นส่วนใหญ่ โดยกลไกของยาจะช่วยลด Preload และ Afterload ของหัวใจ ขยายหลอดเลือดหัวใจ และทำให้เลือดไปเลี้ยงยังบริเวณที่หัวใจขาดเลือดได้ดีขึ้น จากการศึกษพบว่ายาในกลุ่ม Nitrates สามารถลดจำนวนผู้ป่วยที่จะมีอาการเจ็บหน้าอกกลับซ้ำ (Recurrent angina) ได้จาก 70% เหลือ 43% และสามารถลดจำนวนผู้ป่วยที่ต้องทำ urgent intervention จากการเจ็บหน้าอกได้จาก 24% เหลือ 6.3%³² อย่างไรก็ตามประโยชน์และกลไกที่ทำให้เกิดประโยชน์จากยาในกลุ่มนี้ในแง่ของการลดอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนขณะรักษาและลดอัตราการตายยังไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจนว่าเกิดประโยชน์ ประโยชน์ในการป้องกันภาวะแทรกซ้อนและลดอัตราการตายของภาวะ Unstable angina จากยาในกลุ่ม nitrates จึงยังไม่มีข้อสรุปที่

ชัดเจน และกลไกที่เกิดประโยชน์ต่อภาวะนี้ก็ยังไม่ชัดเจนเช่นกัน บางรายงานเชื่อว่ายาในกลุ่มนี้มีกลไกยับยั้งการทำงานของเอนโดทีเลียม³³ และเชื่อว่ากลไกที่น่าจะเป็นกลไกที่สำคัญ

Beta-Blockers

เป็นยามาตรฐานในการศึกษาภาวะ Unstable angina มานาน ช่วยในการป้องกันและควบคุมการเกิดเจ็บแน่นหน้าอกซ้ำ^{14,37} โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยกลุ่มที่มีอัตราการเต้นของหัวใจมากกว่า 100 ครั้ง/นาที และมีความดันโลหิตสูง โดยยาในกลุ่มนี้สามารถลดความต้องการ oxygen ของกล้ามเนื้อหัวใจ จากการศึกษารายงานนี้ในกลุ่มผู้ป่วยที่สงสัยจะเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตาย พบว่ายาในกลุ่ม Beta-blockers สามารถลดการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันได้ 13%³⁵

Calcium-channel blockers

มีการศึกษาหลายการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่า Verapamil , Nifedipine และ Diltiazem สามารถควบคุมอาการเจ็บแน่นหน้าอกในผู้ป่วย Unstable angina ได้ มีรายงานว่า Diltiazem และ Verapamil มีความสามารถลดการเกิดเจ็บแน่นหน้าอกกลับซ้ำได้เทียบเท่ากับ Propranolol³⁶⁻³⁸ และมีรายงานว่าการใช้ Diltiazem ฉีดทางหลอดเลือดดำสามารถควบคุมอาการเจ็บแน่นหน้าอกกลับซ้ำได้ดีกว่าการใช้ยาในกลุ่ม Nitrates ทางหลอดเลือดดำ³⁹ แต่อย่างไรก็ตามในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาใดที่แสดงให้เห็นว่ายาในกลุ่ม Calcium-channel Blockers มีคุณสมบัติในการลดอัตราการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน การเกิดเจ็บแน่นหน้าอกรุนแรง หรือลดอัตราการตายได้⁴⁰ ดังนั้นจึงแนะนำให้ใช้เป็นยาอันดับสองในกรณีที่ยังมีอาการเจ็บแน่นหน้าอกหลังจากได้รับยา Nitrates และ Beta-Blockers แล้ว

Anticoagulants

- **Regular heparin** (2,000-30,000 daltons) ในการศึกษาผู้ป่วย Unstable angina จำนวน 479 ราย โดยการใช้ Regular heparin ทางหลอดเลือดดำพบว่าสามารถลดอุบัติการณ์ของการเกิด Fatal และ Nonfatal MI. จาก 11.9 % เหลือ 1.2 % และลดอุบัติการณ์การเกิด Refractory Angina จาก 22.9 % เหลือ 9.6 % และมีการศึกษาที่แสดงว่า การใช้ Regular heparin ร่วมกับ Aspirin ดีกว่าการใช้ Regular heparin อย่างเดียวในการรักษาภาวะนี้ โดยสามารถลดอุบัติการณ์ของการตายหรือการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายลงได้ 2.9 %

- Neri-Sermeri และคณะทำการศึกษาและแสดงให้เห็นว่าการใช้ Regular heparin ทางหลอดเลือดดำสามารถลดอุบัติการณ์ของการเกิด Severe Refractory Angina และลดการเกิดการเปลี่ยนแปลงของคลื่นไฟฟ้าหัวใจที่แสดงลักษณะของการขาดเลือด (ST-T segment shifts) ลงได้
- การให้ Regular heparin ทางหลอดเลือดดำร่วมกับ Aspirin มีประโยชน์มากกว่าการให้เพียงอย่างเดียวอย่างใดอย่างหนึ่ง⁴¹⁻⁴² จึงแนะนำให้ใช้ในผู้ป่วย Unstable angina แต่ก็มีข้อจำกัดในการใช้เนื่องจากยา มี half life สั้น ยาจะจับกับโปรตีน ซึ่งจะแย่งจับกับ Antithrombin ทำให้บริหารขนาดยากและทำให้มีการดื้อต่อยา (Heparin Resistance) อีกทั้ง Regular heparin ยังจับกับผนังของหลอดเลือด (Endothelium) และ Macrophages ทำให้การกำจัดยาออกจากร่างกายขึ้นกับขนาดยา (Dose-Dependent Clearance) ทำให้บริหารขนาดยาก นอกจากนี้ Regular heparin ยังจับกับเกร็ดเลือดและทำให้การทำงานของเกร็ดเลือดลดลง มีผลให้มีภาวะแทรกซ้อนจากเลือดออกมาก
- **Low molecular weight heparin** (2,000-6,000 daltons) มีการศึกษามากมายในปัจจุบันเกี่ยวกับการใช้ยากลุ่มนี้ Godoy I. และคณะ⁴³ ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วย Unstable angina และ Non Q-wave MI. โดยเปรียบเทียบการใช้ Regular heparin และ Low molecular weight heparin ในผู้ป่วยทั้งหมด 70 ราย โดยผู้ป่วยทุกรายยังได้รับ Aspirin และ Nitrates ตามปกติ ผลการศึกษาพบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ Regular heparin มีอัตราการเกิดอาการเจ็บหน้าอกซ้ำ 47.5% เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ Low molecular weight heparin พบเพียง 23% ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และสามารถลดอุบัติการณ์ของการเข้ารับการรักษาหลอดเลือดฉุกเฉินสูงกว่าด้วย (17.3% และ 3.3%)
- Cohen M. และคณะ ได้ทำการศึกษาถึงประสิทธิภาพและประโยชน์ของการใช้ Enoxaparin ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม Low molecular weight heparin ร่วมกับ Aspirin เปรียบเทียบกับการใช้ Regular heparin ร่วมกับ Aspirin ในการรักษาภาวะหลอดเลือดหัวใจตีบเฉียบพลันทั้งแบบ Unstable angina และ Non Q-wave MI. ในระยะแรกและติดตามถึงระยะ 30 วันหลังการรักษา พบว่า Low molecular weight heparin ร่วมกับ Aspirin สามารถลดอัตราการเกิดหลอดเลือดตีบซ้ำหลังการรักษาโดยที่ผลข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์ของการรักษาใน

แง่ของการมีเลือดออกอย่างรุนแรงไม่แตกต่างกัน แต่จะมีอุบัติการณ์ของการมีเลือดออกเล็กน้อย มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ การใช้ Low molecular weight heparin ยังประหยัดค่าใช้จ่าย บริหารยาได้ง่ายกว่า การควบคุมระดับยาสะดวกและแน่นอนกว่า

Noble S. และ Spencer CM. ได้รวบรวมและรายงานถึงคุณสมบัติทางคลินิกของ Enoxaparin ในการรักษาโรคหลอดเลือดของหัวใจ จากจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 3,171 ราย พบว่าการใช้ยา Enoxaparin โดยวิธีฉีดเข้าใต้ผิวหนังมีประสิทธิภาพดีกว่าการใช้ Regular heparin โดยวิธีฉีดเข้าหลอดเลือดดำ โดยสามารถลดอุบัติการณ์โดยรวมของอัตราการตาย, กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันและ Recurrent Angina หลัง 14 วันของการรักษา

Turpie AG. และคณะ ได้ทำการศึกษาพบว่าภาวะแทรกซ้อนเนื่องจากเลือดออกอย่างรุนแรงลดลงอย่างมากในการใช้ Enoxaparin ในขนาดต่ำๆ (1.0 mg./kg.) เป็นการยืนยันว่า Low molecular weight heparin มีประสิทธิภาพดีเทียบเท่ากับ Regular heparin ในการรักษาโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ ทั้งในกรณีของ Unstable angina และ Non Q-wave MI แต่มีความปลอดภัยมากกว่ามาก

มีการศึกษาที่ประเทศอาร์เจนตินา⁴⁴ เปรียบเทียบการรักษาภาวะ Unstable angina ด้วย Regular heparin และ Low molecular weight heparin ในขณะที่อยู่ในโรงพยาบาล พบว่า Low molecular weight heparin ให้ผลการรักษาที่ดีกว่า ซึ่งให้ผลสอดคล้องกับการศึกษาจาก The FRISC Study Group⁴⁵⁻⁴⁶

ในปัจจุบันมีผู้นิยมนำ Low molecular weight heparin มาใช้แทน Regular heparin เพิ่มขึ้น เนื่องจากมี half life ยาว และจับกับโปรตีนน้อย อีกทั้งการขับยาออกจากร่างกายไม่ขึ้นกับขนาดยา ทำให้บริหารขนาดยาได้ง่ายกว่า ผู้ป่วยจะได้ยาในขนาดของการรักษาดีกว่า Regular heparin นอกจากนี้ Low molecular weight heparin ยังจับกับเกร็ดเลือดน้อยทำให้ภาวะแทรกซ้อนจากเลือดออกน้อยกว่า